

# 阿尔茨海默病与铁死亡相关性的研究进展

张洪铭<sup>1</sup>,冯丽娜<sup>2,3</sup>,孙保亮<sup>1,2,3</sup>

**摘要** 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的痴呆类型,是以进行性认知功能障碍为主要表现的神经系统退行性病变。调节性细胞死亡是基因决定的细胞主动有序的死亡,普遍存在于在生命体发育过程中,对调节生命稳态至关重要。随着调节性细胞死亡在AD的广泛研究,越来越多的证据揭示铁死亡与AD的发生、发展以及转归密切相关。本文将对铁死亡的分子机制及其在AD中的调控作用进行综述,为AD的发病机制和治疗探索潜在治疗靶点。

**关键词** 阿尔茨海默病;铁死亡;铁代谢紊乱;脂质过氧化;综述

**中图分类号** R741;R741.02;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20230797

**本文引用格式**:张洪铭,冯丽娜,孙保亮.阿尔茨海默病与铁死亡相关性的研究进展[J].神经损伤与功能重建,2024,19(2):105-108.

**Research Progress on the Relevance between Alzheimer's Disease and Ferroptosis** ZHANG Hongming<sup>1</sup>, FENG Lina<sup>2,3</sup>, SUN Baoliang<sup>1,2,3</sup>. 1. College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. The Second Affiliated Hospital, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Shandong Taian, 271099, China; 3. School of Clinical and Basic Medicine of Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Shandong Taian, 271016, China

**Abstract** Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia, characterized by progressive cognitive dysfunction as a primary manifestation of neurodegenerative changes. Regulated cell death, an active and orderly form of cell demise determined by genetic factors, is ubiquitous during the development of living organisms and is crucial for maintaining life homeostasis. With extensive research on regulated cell death in AD, increasing evidence reveals that ferroptosis is closely related to the onset, progression, and outcome of AD. This article will review the molecular mechanisms of ferroptosis and its regulatory role in AD, providing insights into potential therapeutic targets for exploring the pathogenesis and treatment of AD.

**Keywords** Alzheimer's disease; ferroptosis; iron metabolism disorder; lipid peroxidation; review

## 0 引言

细胞死亡是细胞不可逆的生命过程,在维持机体正常发育稳态等生物学过程具有重要意义<sup>[1]</sup>。细胞死亡包括调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)和细胞非程序性死亡(accidental cell death, ACD)。RCD是由基因决定的细胞主动程序性死亡,在生命体发育过程中普遍存在,在维持生命稳态中起重要作用。目前RCD常见的类型有:凋亡(apoptosis)、坏死性凋亡(necroptosis)、铁死亡(ferroptosis)、自噬(autophagy)、焦亡(pyroptosis)及研究最新发现的铜死亡(cuproptosis)等<sup>[2-4]</sup>。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种中枢神经系统退行性疾病,主要症状包括记忆、逻辑推理能力和语言功能的进行性丢失<sup>[5]</sup>。随着中国社会老年人口的快速增长,AD患者数量迅速增加<sup>[6]</sup>。迄今为止,美国食品和药物监督管理局(food and drug administration, FDA)共批准7种治疗AD的药物,包括3种乙酰胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐、加兰他敏和卡巴拉汀)、N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂(N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, NMDAR-A)美金刚、美金刚-多奈哌齐复合制剂,以及2种抗A $\beta$ 单抗—阿杜那单抗

和仑卡奈单抗。但药物只能改善AD症状并不能逆转病情,另有些药物或疗法在临床试验中的疗效并没有得到确认,甚至可能对AD患者的认知功能产生负面影响。AD的发病机制尚不明确,能够完全治愈AD或缓解症状的药物仍待开发。因此,进一步了解AD诱发病理因素至关重要。随着RCD研究的深入,铁死亡在AD的发病机制及靶向治疗药物研发愈加引起重视<sup>[7]</sup>。本文将对铁死亡的分子机制及其在AD中的相关研究进展进行综述,期待为AD的临床研究及靶向治疗提供新方向。

## 1 铁死亡与AD

### 1.1 铁死亡

铁死亡是一种铁离子依赖型的新型非凋亡形式的细胞程序性死亡<sup>[8]</sup>,可通过外源和内源2种途径诱发。外源途径:抑制胱氨酸/谷氨酸转运蛋白的细胞膜转运体或激活转铁蛋白与乳铁蛋白;内源途径:阻断细胞内抗氧化酶的激活[谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)]<sup>[9,10]</sup>。2003年,研究发现新化合物Erastin可以特异性诱导KRAS基因突变细胞产生一种新型细胞死亡模式(无凋亡

## 作者单位

1. 山东中医药大学  
济南 250355

2. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)第二附属医院  
山东 泰安 271099

3. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)临床与基础医学院  
山东 泰安 271016

## 基金项目

山东第一医科大学(山东省医学科学院)学术提升计划(神经系统疾病防治新靶点及干预, No. 2019QL016)

## 收稿日期

2023-10-06

## 通讯作者

孙保亮

blsun@sdfmu.edu.cn

小体形成、DNA断裂、含半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶(caspase)家族激活等<sup>[11]</sup>,然而铁螯合剂可以抑制这一过程。2012年研究者们正式将这一铁依赖的细胞死亡形式命名为铁死亡<sup>[9]</sup>,2018年正式将其纳入RCD<sup>[12]</sup>。铁死亡在生物化学、形态学方面与凋亡、坏死、自噬等其他细胞死亡形式显著不同<sup>[13]</sup>。铁死亡的本质是铁代谢紊乱和脂质过氧化,其核心分子机制是氧化损伤与抗氧化防御的失衡<sup>[14]</sup>。形态学上,铁死亡表现为线粒体双层膜密度增加,线粒体嵴减少或消失,整体表现为线粒体萎缩;但细胞核大小正常且保持完整,无染色质浓缩<sup>[15]</sup>。值得注意的是,铁死亡不具有典型坏死的形态特征:如细胞器的肿胀及胞膜破裂;无细胞萎缩、染色质浓缩、凋亡小体形成和骨架崩解等凋亡特性;无自噬特征自噬泡形成。

**1.1.1 铁代谢紊乱** 在生理条件下,细胞外的 $Fe^{2+}$ 经Hephestin氧化酶氧化成 $Fe^{3+}$ 后,与循环转铁蛋白(transferrin, TF)形成复合物,并与内皮细胞的腔内质膜上高表达的转铁蛋白受体(transferrin receptor, TFR)1结合形成囊泡,通过胞吞作用进入细胞,随后将 $Fe^{3+}$ 从TF中释放<sup>[16]</sup>。因此TFR1被认为是铁死亡发生的标志蛋白,通过敲除TFR1来阻断这一过程可防止铁死亡<sup>[17]</sup>。正常情况下 $Fe^{3+}$ 在胞内被前列腺素3跨膜上皮抗原(STEAP3)还原成 $Fe^{2+}$ ,通过DMT1转移至细胞质。值得一提的是,遇到细胞外铁过载时,TF不足以将过量的铁运输至细胞中,此时非转铁蛋白结合的铁(non-TF-bound iron, NTBI)会补充TF的不足并发挥作用<sup>[16]</sup>。会游离的 $Fe^{2+}$ 一部分以铁蛋白的形式贮存;或经线粒体铁蛋白1(mitoferrin-1)和线粒体蛋白2(mitoferrin-2)转运进入线粒体,参与三羧酸循环及线粒体呼吸链等重要的生命活动<sup>[17]</sup>。过量的 $Fe^{2+}$ 在细胞中积累,形成不稳定铁池,会与一些分子伴侣[poly(rC)-binding proteins, PCBP]结合,在PCBP1和PCBP2介导的过程中储存到铁蛋白中,铁池中游离 $Fe^{2+}$ 氧化性极强,通过 $H_2O_2$ 发生芬顿反应(Fenton reaction)形成羟基自由基和羟基过氧自由基,并激活脂氧合酶(lipoxygenases, LOXs),攻击细胞膜磷脂中的多聚不饱和脂肪酸,发生脂质过氧化,引起细胞铁死亡<sup>[14,18]</sup>。其中,铁蛋白的自噬将储存在铁蛋白中的 $Fe^{2+}$ 释放到不稳定铁池中。 $Fe^{2+}$ 会被SLC40A1运输至细胞外,同时会被已知的三种铁氧酶铜蓝蛋白、膜铁转运辅助蛋白、膜铁转运辅助蛋白1氧化为 $Fe^{3+}$ <sup>[19]</sup>。因此,阻断核受体共激活因子4介导的Ferritin自噬可降低不稳定铁池水平并抑制铁死亡<sup>[20]</sup>。

**1.1.2 脂质过氧化** 脂质过氧化是指富含烯丙基的多不饱和脂肪酸或磷脂酰乙醇胺(phosphatidyl-ethanolamine, PE)的生物脂膜在氧自由基的作用下,碳链发生氧化、缩短甚至断裂,进一步产生细胞毒性物质如脂质自由基、脂质氢过氧化物和活性醛,如丙二醛(malondialdehyde, MDA)和4-羟基壬烯醛(4-Hydroxynonenal, 4-HNE)等,破坏双分子层结构<sup>[16]</sup>,最终导致细胞死亡。在此过程中,多不饱和脂肪酸,主要是花生四烯酸(AA)和肾上腺酸(AdA)会在酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)的作用下催化乙酰辅酶A(CoA)形成AA-CoA或AdA-CoA衍生物,再经过溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3的催化与PE反应,形成PE-AA或

PE-AdA反应产物。该反应产物的氧化会通过LOXs的作用或Fenton反应的方式形成PE-AA-OOH和PE-AdA-OOH,最终导致细胞死亡<sup>[21]</sup>。

**1.1.3 谷胱甘肽系统** 胱氨酸/谷氨酸反向转运体(System Xc-)是细胞内重要的抗氧化体系,为Slc3a2(溶质载体家族3成员2)和Slc7a11(溶质载体家族7成员11)二聚体组成的跨膜氨基酸转运体,Slc7a11是发挥功能的主要亚基。胱氨酸通过浓度驱动的、非 $Na^+$ 依赖的System Xc-系统以1:1比率与谷氨酸进行交换。胱氨酸被摄取后被还原为半胱氨酸,用于合成谷胱甘肽(Glutathione, GSH),同时GSH由谷氨酸-半胱氨酸连接酶(gluta-mate-cysteine ligase, GCL)的连续作用合成,可以对GSH的合成起到限速作用<sup>[16]</sup>。半胱氨酸在GCL的催化作用下生成 $\gamma$ -谷氨酰半胱氨酸,再与甘氨酸结合,这一过程在谷胱甘肽合成酶(Glutathione synthase, GSS)的催化作用下生成GSH。谷胱甘肽存在2种形式,还原性GSH和氧化性谷胱甘肽二硫化物(oxidized glutathione disulfide, GSSG)<sup>[22]</sup>。GSH也是GPX4必要的辅助因子,GPX4为哺乳动物中修复脂质细胞氧化损伤的硒蛋白,可使用2个GSH分子作为电子供体,将磷脂过氧化氢还原为无毒脂醇,抑制铁死亡发生<sup>[23]</sup>。Qian Xue等<sup>[24]</sup>研究表明,铜可以直接与GPX4蛋白结合形成GPX4的聚集体,诱导Tax1结合蛋白1将GPX4自噬降解。

## 1.2 铁死亡与AD

研究显示,铁代谢异常与AD的发病有关<sup>[25-28]</sup>。在AD患者和小鼠的大脑组织中,可检测到与铁死亡有关的特征,如铁代谢异常、谷氨酸兴奋性中毒和脂质活性氧积累等<sup>[29]</sup>。同时,与对照组相比,AD患者大脑海马、皮质叶和基底神经节区域铁含量升高;且脑组织中铁和铁蛋白含量与淀粉样蛋白沉积程度有关<sup>[26-28]</sup>。有研究显示,肌肉注射铁螯合剂去铁胺可缓解AD患者日常生活能力的下降<sup>[30]</sup>。值得注意的是,AD患者多个脑区可检测到高浓度MDA及4-HNE,且GPX4表达下调<sup>[31]</sup>。他莫西芬诱导12周后生成Gpx4BIKO小鼠模型,为铁死亡关键调节因子Gpx4神经元缺失模型<sup>[32]</sup>。Hambright等<sup>[32]</sup>研究表明Gpx4BIKO小鼠在空间学习和记忆功能方面表现出明显缺陷,且模型组小鼠出现海马神经退行性变并观察到铁死亡相关标记物,如脂质过氧化升高、细胞外调节蛋白激酶激活和神经炎症反应增强<sup>[32]</sup>。Hambright等<sup>[32]</sup>还发现,给予模型组小鼠缺乏抗铁死亡氧化剂维生素E的饮食,Gpx4BIKO小鼠海马神经退行性变发生更快,而铁死亡抑制剂Liproxstatin-1可明显改善上述症状。谷氨酸兴奋性中毒是AD的发病机制之一,铁死亡时System xc-系统功能障碍可导致细胞外谷氨酸浓度升高,引起谷氨酸兴奋性中毒,诱发AD<sup>[33]</sup>。综上所述,铁死亡可能是AD等神经退行性疾病的重要机制。

**1.2.1 铁死亡与 $\beta$ 淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ )沉积** AD的常见病理改变为神经元外A $\beta$ 沉积、神经元内Tau蛋白过度磷酸化<sup>[34]</sup>。实验显示,脑内富含A $\beta$ 寡聚体的区域4-HNE水平显著升高,初步提示A $\beta$ 富集可能与铁死亡相关<sup>[35]</sup>。研究表明在AD患者的大脑中,细胞内A $\beta$ 积累可诱导内质网应激反应,一方面影响蛋白



质立体结构形成的二硫键,导致蛋白质错误折叠<sup>[36]</sup>;另一方面可通过Ca<sup>2+</sup>信号转导,影响线粒体代谢<sup>[37]</sup>,两者均可导致内源性抗氧化剂GSH水平降低,活性氧水平增加,激活脂氧合酶LOXs,通过多不饱和脂肪酸过氧化作用引起铁死亡<sup>[38]</sup>。可知AD重要病理产物A $\beta$ 与铁死亡存在相互影响,具体作用机制尚待进一步研究。

**1.2.2 铁死亡与tau蛋白过度磷酸化** 过度磷酸化的tau蛋白与铁死亡脂质过氧化过程存在一定关联。磷酸化tau蛋白已被证实可与细胞膜上膜磷脂相互作用,形成具有细胞毒性的tau-磷脂复合物<sup>[39]</sup>。研究表明,AD模型小鼠脑内膜质筏中磷酸化tau蛋白沉积<sup>[40]</sup>,且多不饱和脂肪酸能促进tau蛋白构象改变及聚合<sup>[41]</sup>,提示脂质过氧化可能介导tau蛋白病变导致AD。研究表明, $\alpha$ -硫辛酸可抑制活性氧的生成,增加GPX4表达水平,在预防tau蛋白诱导的铁死亡中发挥核心作用<sup>[42]</sup>。与安慰剂处理相比, $\alpha$ -硫辛酸可降低AD小鼠大脑皮质和海马组织细胞内铁超载,抑制铁依赖造成细胞死亡,与亲脂性抗氧化剂对铁死亡预防作用一致<sup>[43-46]</sup>。以上表明,过度磷酸化的tau蛋白与铁死亡过程存在一定关联,但更多研究有待开展。

**1.2.3 铁死亡与载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)** ApoE是公认的散发型AD的风险基因<sup>[47]</sup>。研究表明ApoE $\epsilon$ 4携带者的脑脊液铁蛋白高于非携带者,水平与脑脊液ApoE浓度呈现强正相关<sup>[48]</sup>。另一项研究表明脑脊液中铁蛋白高的患者海马萎缩及侧脑室增大程度更明显,且铁蛋白浓度升高伴随淀粉样蛋白沉积增加<sup>[49]</sup>。以上表明ApoE和铁代谢具有潜在关联性。ApoE是调节中枢神经系统脂质代谢的关键蛋白,可通过抑制胆固醇合成途径中酶的合成,导致作为胆固醇和多不饱和脂肪酸合成前体的乙酰辅酶A大量积累,为脂质过氧化和铁死亡提供环境<sup>[50]</sup>。研究表明ApoE4由星形胶质细胞生成,可显著增强炎症反应、参与调节A $\beta$ 的生成,同时影响星形胶质细胞和神经元对A $\beta$ 的清除,导致tau蛋白过度磷酸化,最终使神经功能减低、丧失,直至神经元被破坏<sup>[50,51]</sup>。综上,铁死亡作为一种新近发现的细胞死亡方式,为AD的发病机制和治疗开辟了新的思路,但最终能否临床应用转化和切实提高AD患者的生存获益尚且需要更高层次的探索。

## 2 总结与展望

随着国内外学者研究不断深入,铁死亡被证实AD中可能发挥重要作用,但相关研究仍在起步阶段。大部分细胞死亡相关基因在AD的作用尚未研究透彻,相关信号传导通路尚待挖掘。揭示细胞死亡在AD中的调节机制,探索AD的潜在细胞死亡治疗靶点,开发基于RCD的新型AD疗法,对于攻克AD具有重大且深远的意义。

### 参考文献

[1] Fuchs Y, Steller H. Programmed cell death in animal development and disease[J]. *Cell*, 2011, 147(4): 742-758.  
[2] Bedoui S, Herold MJ, Strasser A. Emerging connectivity of programmed cell death pathways and its physiological implications[J]. *Nat*

*Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(11): 678-695.  
[3] Green DR. The Coming Decade of Cell Death Research: Five Riddles[J]. *Cell*, 2019, 177(5): 1094-1107.  
[4] Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins[J]. *Science*, 2022, 375(6586): 1254-1261.  
[5] Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2011, 377(9770): 1019-1031.  
[6] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组. 阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识2021[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(5): 421-440.  
[7] 郭爽, 陈凤燕, 尹香, 等. 铁离子失衡在阿尔茨海默病发病机制中的作用研究进展[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(3): 373-379.  
[8] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.  
[9] Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107-125.  
[10] Li J, Cao F, Yin HL, et al. Ferroptosis: past, present and future[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88.  
[11] Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, et al. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells[J]. *Cancer Cell*, 2003, 3(3): 285-296.  
[12] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3): 486-541.  
[13] Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(3): 369-379.  
[14] 陈保祥, 田顺化, 江从庆. 细胞死亡与结肠直肠癌: 铁死亡、自噬、细胞焦亡[J]. *中华实验外科杂志*, 2022, 39(3): 409-417.  
[15] Lei P, Bai T, Sun Y. Mechanisms of Ferroptosis and Relations With Regulated Cell Death: A Review[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 139.  
[16] Chen X, Li J, Kang R, et al. Ferroptosis: machinery and regulation[J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2054-2081.  
[17] Zheng J, Conrad M. The Metabolic Underpinnings of Ferroptosis[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(6): 920-937.  
[18] Ryu MS, Zhang D, Protchenko O, et al. PCBP1 and NCOA4 regulate erythroid iron storage and heme biosynthesis[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(5): 1786-1797.  
[19] Shang Y, Luo M, Yao F, et al. Ceruloplasmin suppresses ferroptosis by regulating iron homeostasis in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cell Signal*, 2020, 72: 109633.  
[20] Lei G, Zhuang L, Gan B. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(7): 381-396.  
[21] Yan HF, Zou T, Tuo QZ, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 49.  
[22] Yang WS, Sriramaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4[J]. *Cell*, 2014, 156(1-2): 317-331.  
[23] Ingold I, Berndt C, Schmitt S, et al. Selenium Utilization by GPX4 Is Required to Prevent Hydroperoxide-Induced Ferroptosis[J]. *Cell*, 2018, 172(3): 409-422.  
[24] Xue Q, Yan D, Chen X, et al. Copper-dependent autophagic degradation of GPX4 drives ferroptosis[J]. *Autophagy*, 2023, 19(7): 1982-1996.  
[25] Yan N, Zhang J. Iron Metabolism, Ferroptosis, and the Links With Alzheimer's Disease[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2020, 13: 1443.  
[26] Lee JH, Lee MS. Brain Iron Accumulation in Atypical Parkinsonian Syndromes: in vivo MRI Evidences for Distinctive Patterns[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 74.  
[27] Bulk M, Kenkhuis B, van der Graaf L M, et al. Postmortem T2\*-Weighted MRI Imaging of Cortical Iron Reflects Severity of Alzheimer's Disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 65(4): 1125-1137.  
[28] Kwiatek-Majkusiak J, Dickson DW, Tacik P, et al. Relationships between typical histopathological hallmarks and the ferritin in the hippocampus from patients with Alzheimer's disease[J]. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2015, 75(4): 391-398.

- [29] Lei J, Chen Z, Song S, et al. Insight Into the Role of Ferroptosis in Non-neoplastic Neurological Diseases[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 231.
- [30] Rogers JT, Lahiri DK. Metal and inflammatory targets for Alzheimer's disease[J]. *Curr Drug Targets*, 2004, 5(6): 535-551.
- [31] Dare LR, Garcia A, Soares CB, et al. The Reversal of Memory Deficits in an Alzheimer's Disease Model Using Physical and Cognitive Exercise[J]. *Front Behav Neurosci*, 2020, 14: 152.
- [32] Hambright WS, Fonseca RS, Chen L, et al. Ablation of ferroptosis regulator glutathione peroxidase 4 in forebrain neurons promotes cognitive impairment and neurodegeneration[J]. *Redox Biol*, 2017, 12: 8-17.
- [33] Zhang L, Liu W, Liu F, et al. IMCA Induces Ferroptosis Mediated by SLC7A11 through the AMPK/mTOR Pathway in Colorectal Cancer[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1675613.
- [34] Ryu JC, Zimmer ER, Rosa-Neto P, et al. Consequences of Metabolic Disruption in Alzheimer's Disease Pathology[J]. *Neurotherapeutics*, 2019, 16(3): 600-610.
- [35] Butterfield DA, Boyd-Kimball D. Oxidative Stress, Amyloid-beta Peptide, and Altered Key Molecular Pathways in the Pathogenesis and Progression of Alzheimer's Disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(3): 1345-1367.
- [36] Han J, Park H, Maharana C, et al. Alzheimer's disease-causing presenilin-1 mutations have deleterious effects on mitochondrial function[J]. *Theranostics*, 2021, 11(18): 8855-8873.
- [37] Wang C, Cai X, Wang R, et al. Neuroprotective effects of verbascoide against Alzheimer's disease via the relief of endoplasmic reticulum stress in Abeta-exposed U251 cells and APP/PS1 mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 309.
- [38] Kapralov AA, Yang Q, Dar HH, et al. Redox lipid reprogramming commands susceptibility of macrophages and microglia to ferroptotic death[J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(3): 278-290.
- [39] Bok E, Leem E, Lee BR, et al. Role of the Lipid Membrane and Membrane Proteins in Tau Pathology[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 653815.
- [40] Kawarabayashi T, Shoji M, Younkin LH, et al. Dimeric amyloid beta protein rapidly accumulates in lipid rafts followed by apolipoprotein E and phosphorylated tau accumulation in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2004, 24(15): 3801-3809.
- [41] King ME, Gamblin TC, Kuret J, et al. Differential assembly of human tau isoforms in the presence of arachidonic acid[J]. *J Neurochem*, 2000, 74(4): 1749-1757.
- [42] Zhang YH, Wang DW, Xu SF, et al. alpha-Lipoic acid improves abnormal behavior by mitigation of oxidative stress, inflammation, ferroptosis, and tauopathy in P301S Tau transgenic mice[J]. *Redox Biol*, 2018, 14: 535-548.
- [43] Ma S, Henson ES, Chen Y, et al. Ferroptosis is induced following siramesine and lapatinib treatment of breast cancer cells[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2307.
- [44] Basuli D, Tesfay L, Deng Z, et al. Iron addiction: a novel therapeutic target in ovarian cancer[J]. *Oncogene*, 2017, 36(29): 4089-4099.
- [45] Hambright WS, Fonseca RS, Chen L, et al. Ablation of ferroptosis regulator glutathione peroxidase 4 in forebrain neurons promotes cognitive impairment and neurodegeneration[J]. *Redox Biol*, 2017, 12: 8-17.
- [46] Speer RE, Karuppagounder SS, Basso M, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylases as targets for neuroprotection by "antioxidant" metal chelators: From ferroptosis to stroke[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 62: 26-36.
- [47] 刘春艳, 滑蓉蓉, 邢岩. 载脂蛋白E与阿尔茨海默病的关系[J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(4): 424-427.
- [48] Ayton S, Faux NG, Bush AI. Ferritin levels in the cerebrospinal fluid predict Alzheimer's disease outcomes and are regulated by APOE[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6760.
- [49] Goozee K, Chatterjee P, James I, et al. Elevated plasma ferritin in elderly individuals with high neocortical amyloid-beta load[J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(8): 1807-1812.
- [50] Li X, Zhang J, Li D, et al. Astrocytic ApoE reprograms neuronal cholesterol metabolism and histone-acetylation-mediated memory[J]. *Neuron*, 2021, 109(6): 957-970.
- [51] Shi Y, Yamada K, Liddelov SA, et al. ApoE4 markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of tauopathy[J]. *Nature*, 2017, 549(7673): 523-527.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第80页)

- [16] Candelario-Jalil E, Dijkhuizen R M, Magnus T. Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities[J]. *Stroke*, 2022, 53(5): 1473-1486.
- [17] Gerhartl A, Hahn K, Neuhoff A, et al. Hydroxyethylstarch (130/0.4) tightens the blood-brain barrier in vitro[J]. *Brain Res*, 2020, 1727: 146560.
- [18] 贾耀辉, 陈慧敏, 郭贤利, 等. 术前应用低分子右旋糖酐对老年缺血性脑血管病变颅内血管支架成形术凝血功能和炎性因子的影响[J]. *广东医学*, 2017, 38(8): 1264-1267.
- [19] Jawad I, Bin TH, Irfan M, et al. Dietary Supplementation of Microbial Dextran and Inulin Exerts Hypocholesterolemic Effects and Modulates Gut Microbiota in BALB/c Mice Models[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5314.
- [20] 潘生英, 王岩. 阿替普酶静脉溶栓联合右旋糖酐治疗前循环缺血性脑卒中的效果观察[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2017, 27(6): 522-525.

(本文编辑:唐颖馨)